

12/28/2000

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-70526

(43) 公開日 平成9年(1997)3月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 D 71/68			B 0 1 D 71/68	
A 6 1 M 1/18	5 0 0		A 6 1 M 1/18	5 0 0
1/34	5 0 0		1/34	5 0 0
B 0 1 D 71/44			B 0 1 D 71/44	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-171009

(22) 出願日 平成8年(1996)7月1日

(31) 優先権主張番号 特願平7-166463

(32) 優先日 平7(1995)6月30日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 島垣 昌明

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 福井 文明

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 小林 拓一

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(54) 【発明の名称】 選択透過性分離膜

(57) 【要約】

【課題】 低アルブミン漏出性・高い低分子尿毒素選択透過性、高い $\beta 2$ MG除去性能を合わせ持つ選択透過性分離膜を得る。

【解決手段】 膜面積 1.6m^2 において、in vitro での尿素のクリアランスが $195\text{ml}/\text{min}$ 以上でかつリンのクリアランスが $180\text{ml}/\text{min}$ 以上であり、アルブミンの透過率が0.5%以下であって $\beta 2$ -MGの 1.8m^2 換算クリアランスが $44\text{ml}/\text{min}$ 以上であることを特徴とする選択透過性分離膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】膜面積 1.6m^2 において、血液流量 200ml/min におけるin vitroでの尿素のクリアランスが 195ml/min 以上でかつリンのクリアランスが 180ml/min 以上であり、アルブミンの透過率が 0.5% 以下であって $\beta 2$ -MGの 1.8m^2 換算クリアランスが 44ml/min 以上であることを特徴とする選択透過性分離膜。

【請求項2】該分離膜が、ポリスルホンを主成分となることを特徴とする請求項1記載の選択透過性分離膜。

【請求項3】該分離膜が、親水性高分子を用いてなることを特徴とする請求項1または2記載の選択透過性分離膜。

【請求項4】該親水性高分子が、ポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項3記載の選択透過性分離膜。

【請求項5】該親水性高分子が架橋水不溶化処理されていることを特徴とする請求項3または4記載の選択透過性分離膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、選択透過性分離膜に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来透析器に用いる膜の素材としては、セルロースアセテート・ポリアクリロニトリル・ポリメタクリル酸メチル・ポリアミド等多数の高分子化合物が用いられてきた。一方、ポリスルホン系樹脂は、元来エンジニアリングプラスチックとして使用されてきたが、その耐熱安定性、耐酸・耐アルカリ性、そして生体適合性、耐汚染性が良好であることから、半透膜素材として注目されている。一般にこれら多くの高分子素材からなる膜では、その表面の疎水性のために血液との親和性に乏しく、このまま血液処理用に用いることはできない。従って、孔形成材として親水性高分子、無機塩などを混入し、溶脱することによって孔を形作り、同時にポリマー表面を親水化し透析器として用いる方法が考案され、特許出願がなされてきた。

【0003】血液透析・血液濾過透析・血液濾過等の血液浄化療法に用いられる透析器の中で、セルローストリアセテートに代表されるセルロース系の透析器では、一般に低分子尿毒素の除去性能が高い。この膜は、膜面積*

* 1.6m^2 換算で、in vitroでの尿素のクリアランスが 195ml/min 以上でかつリンのクリアランスが 180ml/min 以上であり、アルブミンの透過率が 0.5% 以下であるが、 $\beta 2$ -MGのクリアランスが 23ml/min 程度であった。又、従来のポリスルホン系の透析器では、 $\beta 2$ -MG除去性能が高区、in vitro 1.8m^2 換算クリアランスが 44ml/min 以上であり、アルブミン透過率が 0.5% 以下であるが、膜面積 1.6m^2 換算で、in vitroでの尿素のクリアランスが 192ml/min 以下でかつリンのクリアランスが 177ml/min 以下であり、十分な低分子除去性能を有するものではなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】このように、低分子尿毒素の除去性能と $\beta 2$ -MGのような中分子蛋白質の除去性能の、両者ともに高い性能を持たせることは非常に難しいものがあり、いまだでこれら両性能を高い次元で両立させた選択分離膜は存在しなかった。

【0005】本発明者らは、上記問題点を克服すべく鋭意検討した結果、本発明を達成することができた。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記目的を達成するために下記の構成を有する。

【0007】すなわち、膜面積 1.6m^2 において、in vitroでの尿素のクリアランスが 195ml/min 以上でかつリンのクリアランスが 180ml/min 以上であり、アルブミンの透過率が 0.5% 以下であって $\beta 2$ -MGの 1.8m^2 換算クリアランスが 44ml/min 以上であることを特徴とする選択透過性分離膜に関する。

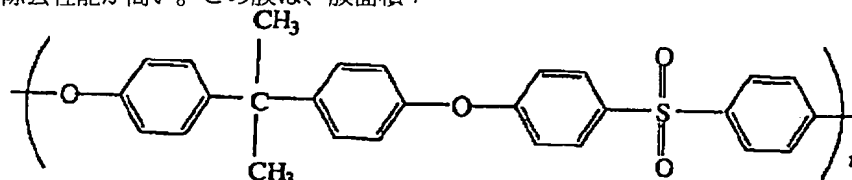
【0008】

【発明の実施の態様】本発明の選択透過性分離膜の製造方法を以下に示す。

【0009】まず、疎水性高分子、親水性高分子、溶媒および添加剤からなる4成分を必須成分とした原液が用いられる。

【0010】疎水性高分子としては、特に限定されるものではないが、ポリスルホン系樹脂、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸メチル等が挙げられ、中でも、生体適合性が優れること、強度が高いという点で、ポリスルホン系樹脂が好ましく用いられる。

【0011】ポリスルホン系樹脂としては、下記式【化1】



の繰り返し単位を有するものであるが、官能基を含んでいたり、アルキル系のものであってもよく、特に限定す

るものではない。

【0012】疎水性高分子の濃度としては、製膜可能で

かつ膜としての特性を有する濃度範囲であれば良く、13～20重量%が好ましい。高い透水性、大きな分画分子量を得るためにはポリマー濃度は下げるべきで、特に好ましくは13～18重量%である。13重量%未満では、製膜原液の十分な粘度を得られにくくなる傾向があり、また、20重量%を越えると貫通孔を形成しにくくなる場合がある。

【0013】親水性高分子とは、疎水性高分子と相溶性があり、かつ親水性を持つ高分子である。ポリビニルピロリドンが最も望ましいが、他に変性ポリビニルピロリドン、共重合ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0014】親水性高分子は、特にポリビニルピロリドンの場合、分子量36万、16万、4万、1万のものが市販されており、これらが好適に用いられるが、もちろんそれ以外の分子量のものを使用してもかまわない。親水性高分子の添加の理由の1つとして増粘効果もあるため、添加量は高分子量のものを用いるほど少量で良く、また、孔径の大きい膜を得たい場合にも、高分子量のものを用いることが好ましい。

【0015】親水性高分子の添加量は、原液中1～30重量%であることが好ましく、中でも、ポリビニルピロリドンの場合は、原液中、1～20重量%、特に3～10重量%が望ましい。また、分子量の異なるものを混合して用いることも好ましい。

【0016】溶媒とは、疎水性高分子及び親水性高分子を共に溶解する溶媒である。具体的には、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジオキサン等、多種の溶媒が用いられるが、特にジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンが望ましい。

【0017】添加剤とは、上記溶媒と相溶性を持ち、親水性高分子の良溶媒となり、かつ、疎水性高分子の非溶媒又は膨潤剤となるものであれば何でも良く、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ヘキサノール、1, 4-ブタンジオール等がある。生産コストを考えると水が最も望ましい。添加剤は、疎水性高分子の凝固性を考え合わせた上で選択することが好ましい。

【0018】上記溶媒、添加剤は、2種類以上の化合物の混合系でも良い。

【0019】製造方法としては、まず疎水性高分子、親水性高分子を溶媒に混合溶解する。そこへ、添加剤を添加するが、特に水を用い、疎水性高分子がポリスルホン系樹脂の場合、水はポリスルホン系樹脂にとって凝固性が高いため、水の添加量は1.8重量%以下、特に1.05～1.70重量%が望ましい。また、ポリアクリロニトリルを用いた場合は、水の添加量は2～6重量%、さらに2～

4重量%であることが好ましい。又、ポリアミドを用いた場合、水の添加量は、8重量%以下、さらには2.5～5重量%であることが好ましい。ポリスルホン系樹脂に対するこれら添加剤の凝固性は、水を1とした場合、メタノール約4.3倍、イソプロパノール約6.8倍、グリセリン約3.0倍、1, 4-ブタンジオール約1.5倍であり、これを目安にそれぞれ添加量を定めることが好ましい。

【0020】本発明の選択透過性分離膜の形態としては、限定されるものではなく、平膜、中空糸膜などの形態で用いられる。

【0021】中空糸膜の形態とする場合、その中空糸膜の製造方法としては、従来知られている方法などが用いられるが、~~一方法として、次のように方法がある。即ち、~~上記原液を二重環状口金から吐出する際に内側に注入液を流し、乾式部を走行させた後に凝固浴へ導く。この際、乾式部の湿度に影響を与えるために、乾式部走行中に膜外表面からの水分の補給によって、外表面近傍での相分離挙動を速め、孔径拡大し、結果として透析の際の透過・拡散抵抗を減らすことも可能である。但し、相対湿度が高すぎると外表面での原液の凝固が支配的になり、かえって孔径が小さくなり、結果として透析の際の透過・拡散抵抗を増大する傾向がある。そのため、相対湿度としては60～90%程度が好適である。また注入液組成としては、プロセス適性から、原液に用いた溶媒を基本とする組成からなるものを用いることが好ましい。注入液の濃度としては、例えばジメチルアセトアミドを用いたときは、45～80重量%、さらには60～75重量%の水溶液が好適に用いられる。

【0022】また、水可溶性親水性高分子を用いる場合、特にメディカル用途においては、該親水性高分子が溶出する可能性がある。このため、放射線および又は熱、化学処理などによって、親水性高分子を架橋不溶化処理することが好ましい。 γ 線・電子線を照射した場合は、高分子素材との共有結合も生じ該親水性高分子の溶出は抑えられる。熱処理の場合は、該親水性高分子自体がゲル化を起こし、高分子化・不溶化される。具体的には、熱処理温度としては、100～160℃が好ましく、さらには120℃～150℃程度が好ましく、特に湿潤状態で行うことが好ましい。放射線処理としては、 γ 線・電子線などを照射すればよい。照射線量は、水浸漬状態で15～35K Gy程度が好ましく、20K Gyを越える線量を照射した場合は、滅菌処理を同時に行うことも可能である。

【0023】本発明においては、上記により、膜面積1.6m²において、in vitroでの尿素のクリアランスが195ml/min以上でかつリンのクリアランスが180ml/min以上であり、アルブミンの透過率が0.5%以下であって β 2-MGの1.8m²換算クリアランスが44ml/min以上である選択透過性分離膜を得ることができる。

【0024】本発明により得られた選択透過性分離膜

は、人工腎臓、人工肝臓、エンドトキシンフィルター、バイオリアクター等の医療用途等、各種用途に用いることができる。

【0025】以下、本発明の選択透過性分離膜の性能測定条件を記載する。

【0026】(1) 透水性能の測定

端部を封止した10000本からなるモジュールの中空糸内側に水圧100mmHgをかけ、外側へ流出してくる単位時間当たりの濾過量を測定する。透水性能は下記の式で算出する。

【0027】

【数1】

$$UFR(ml/hr/m^2/mmHg) = \frac{Q_w}{P \times T \times A}$$

ここでQwは濾過量(ml)、Hrは流出時間(hr)、Pは圧力(mmHg)、Aは膜面積(m²)を示す。

【0028】(2) デキストランによる拡散性能測定

基本的には透析性能測定法と同様に行う。以下にその概要を示す。まずあらかじめ、選択透過性分離膜を37℃に保温した500mlの牛血清で血液側を200ml/minで50分灌流後、10分間20ml/minの速度で濾過をする(以上の工程を牛血清1時間灌流と定義する)。冷蔵庫で12時間保存後、2リットルの生理食塩水でプライミング洗浄を行ってサンプルとする。分子量分布の異なるデキストラン *

$$\text{総括物質移動係数 } Ko(cm/min) = \frac{Q_b}{A \times 10^4 \times \ln(1 - Q_b/Q_d) \times \ln(1 - C_i/C_b) / (1 - C_i/Q_b)}$$

ここでAは面積(m²)を示す。

【0032】(3) アルブミン透過率の測定

ヘマトクリット30%、総蛋白量6.5g/dlの牛血(ヘパリン処理血)を用いて、中空糸内側に200ml/minで送る。その際、出口側の圧力を調整して、濾過量が10ml/minかかるようにし、濾液は血液槽に戻す。環流開始後1時間後に中空糸側入り口、出口の血液、濾液をサンプリングする。血液側をBCG法、濾液側をCBB法キットによって分析し、その濃度からアルブミン透過率(%)を算出する。

【0033】

【数4】

$$\text{アルブミン透過率 (\%)} = \frac{2 \times C_r}{(C_{Bi} + C_{Bo})} \times 100$$

ここでCfは濾液中、C_{Bi}はモジュール入り口、C_{Bo}はモジュール出口のアルブミン濃度を示す。

【0034】(4) in vitro β₂-MG 除去性能の測定
基本的には透析性能測定法と同様に行う。膜面積約25cm²のミニモジュール系で、フィルター処理を行った牛血清30mlに、ヒトβ₂-MGを5mg/mlの濃度で溶解し中空糸内側に1ml/minで灌流し、中空糸外側には37℃に保ったPB

* (FULKA 社製 重量平均分子量 400,1000,2000,20000,50000,200000)を0.5mg/mlになるように限界濾過水に溶解する。この溶液を37度に加熱、保温し、血液側(中空糸内側)に血液ポンプで流量200ml/minで送り、透析液側は限界濾過水を37℃に保ったものを500ml/minで送る。ここでは、濾過圧力がゼロになるように調整する。したがって、限外濾過が生じない条件で膜の拡散性能を測定する。平衡状態になるまで20分送り続け、その後、血液側入り口、出口、透析側をサンプリングする。サンプリングした溶液をGPCカラム(東ソー GPXL3000)、カラム温度40℃、移動相を液加用純水1ml/min、サンプル打ち込み量50μlで分析を行い、血液側の入り口、出口の濃度変化によってモジュールの総括物質移動係数を求める。その後デキストラン分子量が1-5万の点のKo値を求める。

【0029】ここで、総括物質移動係数は以下の式を用いて算出する。

【0030】クリアランス

【数2】

$$Cl(ml/min) = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} \cdot Q_b$$

ここでC_{Bi}はモジュール入口側濃度、C_{Bo}はモジュール出口側濃度、Q_bはモジュール供給流量(ml/min)を示す。

【0031】

【数3】

30 S140mlを20ml/minの速度で密閉形で灌流した。4時間灌流後中空糸内側・外側灌流液を採取し、クリアランスを算出し、膜面積1.8 m² 換算値を求めた。

【0035】(5) 尿素・リンのクリアランスの測定
血液側溶液として尿素1000ppm・磷酸50ppm含む生理食塩水50l、透析液側溶液として生理食塩水100lを調製し、血液側流量200ml/min、透析液側流量500ml/minとして、透析器の血液側入り口と出口の濃度を測定し、血液側基準と透析液側基準のクリアランスをそれぞれ算出しその平均値を用いた。

40 【0036】

【実施例】以下、実施例において、「部」は「重量部」を示す。

【0037】実施例1

ポリスルホン(アモコ社 Udel-P3500)18部、ポリビニルピロリドン(BASFK30)9部をジメチルアセトアミド71.95部、水1.05部に加え、90℃12時間加熱溶解し、製膜原液とした。この原液を外径0.3mm、内径0.2mmの2重環状口金から芯液としてジメチルアセトアミド65部、水35部からなる溶液を吐出させ、乾式長300mm、相対湿度88%中を通し、40℃の20%のジメチルアセトア

ミド水溶液中に導き、中空糸膜を製膜した。この中空糸膜を 1.6m^2 になるように、ケースに充填し、ポッティングしてモジュールとした。湿潤状態で γ 線照射後、尿素・リンのクリアランスの測定、アルブミン透過率を測定したところ、in vitroでの尿素のクリアランスが $196\text{ml}/\text{min}$ 、リンのクリアランスが $181\text{ml}/\text{min}$ であり、アルブミンの透過率が 0.12% であった。また $\beta 2\text{-MG}$ の 1.8m^2 換算クリアランスが $44\text{ml}/\text{min}$ であった。

【0038】実施例2

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）18部、ポリビニルピロリドン（BASFK30）9部をジメチルアセトアミド71.70部、水1.30部に加え、 90°C 12時間加熱溶解し、製膜原液とした。この原液を外径 0.3mm 、内径 0.2mm の2重環状口金から芯液としてジメチルアセトアミド65部、水35部からなる溶液を吐出させ、乾式長 350mm 、相対湿度 73% 中を通し、 40°C の 20% のジメチルアセトアミド水溶液中に導き、中空糸膜を製膜した。この中空糸膜を 1.6m^2 になるように、ケースに充填し、ポッティングしてモジュールとした。湿潤状態で γ 線照射後、尿素・リンのクリアランスの測定、アルブミン透過率を測定したところ、in vitroでの尿素のクリアランスが $196\text{ml}/\text{min}$ 、リンのクリアランスが $188\text{ml}/\text{min}$ であり、アルブミンの透過率が 0.17% であった。また $\beta 2\text{-MG}$ の 1.8m^2 換算クリアランスが $53\text{ml}/\text{min}$ であった。

【0039】実施例3

ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）18部、ポリビニルピロリドン（BASFK30）12部をジメチルアセトアミド68.55部、水1.45部に加え、 90°C 12時間加熱溶解し、製膜原液とした。この原液を外径 0.3mm 、内径 0.2mm の2重環状口金から芯液としてジメチルアセトアミド68部、水32部からなる溶液を吐出させ、乾式長 350mm 、相対湿度 85% 中を通し、 40°C の 20% のジメチルアセトア

ミド水溶液中に導き、中空糸膜を製膜した。この中空糸膜を 1.6m^2 になるように、ケースに充填し、ポッティングしてモジュールとした。湿潤状態で γ 線照射後、尿素・リンのクリアランスの測定、アルブミン透過率を測定したところ、in vitroでの尿素のクリアランスが $197\text{ml}/\text{min}$ 、リンのクリアランスが $185\text{ml}/\text{min}$ であり、アルブミンの透過率が 0.32% であった。また $\beta 2\text{-MG}$ の 1.8m^2 換算クリアランスが $59\text{ml}/\text{min}$ であった。

【0040】比較例1

10 ポリスルホン（アモコ社 Udel-P3500）18部、ポリビニルピロリドン（BASFK30）9部をジメチルアセトアミド72.00部、水1.0部に加え、 90°C 12時間加熱溶解し、製膜原液とした。この原液を外径 0.3mm 、内径 0.2mm の2重環状口金から芯液としてジメチルアセトアミド65部、水35部からなる溶液を吐出させ、乾式長 300mm 、相対湿度 88% 中を通し、 40°C の 20% のジメチルアセトアミド水溶液中に導き、中空糸膜を製膜した。この中空糸膜を 1.6m^2 になるように、ケースに充填し、ポッティングしてモジュールとした。湿潤状態で γ 線照射後、尿素・リンのクリアランスの測定、アルブミン透過率を測定したところ、in vitroでの尿素のクリアランスが $195\text{ml}/\text{min}$ 、リンのクリアランスが $181\text{ml}/\text{min}$ であり、アルブミンの透過率が 0.12% であった。また $\beta 2\text{-MG}$ の 1.8m^2 換算クリアランスが $42\text{ml}/\text{min}$ であった。

【0041】

30 【発明の効果】本発明により、低アルブミン漏出性、高い低分子尿毒素選択透過性、高い $\beta 2\text{-MG}$ 除去性能を併せ持つ選択透過性分離膜が得られた。医療用途、例えば、血液透析、血液濾過、血液透析濾過等に利用した場合、腎不全患者の病体に良い治療成績が得られる。